

Idegsejtmodellek paraméterbecslése valószínűségi keretben

Terbe Dániel

2016. november 6.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	6
1.1. Motiváció	6
1.2. NEURON idegsejt szimulációs program	8
1.3. Egykompartmentumos modell	8
1.4. Térbelileg kiterjedt modellek	8
2. Módszerek és megvalósítás	8
2.1. Eloszlásbecslés Bayesiánus formalizmussal	8
2.2. Maximum likelihood módszer	10
2.3. Zajmodellek	10
3. Eredmények	10
3.1. Fehér zaj	10
3.1.1. Egykompartmentumos modell egy változóval	10
3.1.2. Egykompartmentumos modell két változóval	10
3.1.3. Térbelileg kiterjedt modell két változóval	10
3.2. Színes zaj	10
3.2.1. Egykompartmentumos modell két változóval	10
3.2.2. Térbelileg kiterjedt modell két változóval	10
3.3. Valós kísérleti adatsor	10
4. Konklúzió	10
A. Függelék	10
A.1. Mintavételezés	10
A.2. Időlépések	10

Ábrák jegyzéke

Absztrakt

Az idegsejtek viselkedését számos paraméter határozza meg, melyek közül kísérletileg nem mérhető mind közvetlenül. Az ilyen típusú paraméterekre a kísérletben megfigyeltek csupán közvetett módon hatnak és a köztük levő összefüggés általában bonyolult. Ezért modelleket alkalmazunk bizonyos paraméterek kísérleti eredményekből való meghatározására.

A munkánk célja az, hogy valószínűségi számítás módszereivel, illetve a modellek szimulációjával meghatározzuk, hogy adott kísérleti eredmények alapján mennyire vagyunk képesek a paraméterek megbecslésére. A Bayesiánus valószínűségi számítás alapvető módszereit és a modellek szimulációs eredményeit felhasználva kiszámíthatjuk, hogy adott kísérleti eredményeket milyen paraméterek mekkora valószínűséggel adják.

Ezeket a módszereket először egyszerű esetekben teszteltük. Megállapítottuk, hogy egy egykompartmentumos passzív idegsejt membránparamétereit fehér zaj jelenlétében becsülni tudjuk az idegsejtmodell áramlépcső-beamenetre adott válasza alapján. Kezdetben az egykompartmentumos modell membrán kapacitását választottuk valószínűségi változónak. Majd ugyanezt azzal kiegészítve, hogy a passzív konduktanciát is változónak vettük. A következő lépésben térbelileg kiterjedt modellek axiális ellenállását és passzív membrán konduktanciáját választottuk a becsülendő paramétereknek. Végül mindezeket az eseteket általánosítottuk exponenciálisan korreláló színes zajra, mert ez egy jó modellje a kísérleti zajoknak. Ezen kívül vizsgáltuk a zaj és a paraméterek mintavételezési módszerének hatását az inferencia pontosságára.

Végeredményként arra jutottunk, hogy a becslés pontossága függ a becsülni kívánt paraméterek számától és azok összeállításától is. Tehát bizonyos paramétereket együtt mérve az egyes paraméterek értékéről kevesebb információt szerzünk, mint amennyit esetleges más összeállításokból kinyerhetnénk. A gyakorlatban fontos speciális esetként megfigyeltük, hogy a kiterjedt modell dendritre jellemző paraméterei (pl. az axiális ellenállás) kevésbé pontosan mérhetők tisztán a sejttesten végzett mérések alapján.

Összességében megállapíthatjuk, hogy az általunk kidolgozott paraméterbecslési módszerek alkalmasak arra, hogy a kísérleti adatok alapján megbecsüljük ne csak önmagában a legvalószínűbb paraméterértékeket, hanem maga az inferencia várható pontosságát és akár a paraméterek korrelációját is.

A probléma jövőbeli általános kiterjesztése, hogy sok különböző paraméterösszeállítást használva szintetikus adatokat állítunk elő, melyekre aztán alkalmazzuk a paraméterbecslést. Ennek segítségével képesek leszünk előre megmondani, hogy az adott kísérletet elvégezve mennyire pontos eredményt kapnánk, mekkora lenne a mérés információtartalma.

1. Bevezetés

1.1. Motiváció

Elektrofiziológiai kísérletek során, az idegsejtet jellemző bizonyos paramétereket nehézkesen, csak közvetett módon lehet mérni. Ezért az a bevett módszer, hogy egy idegsejt bizonyos áramstimulusra adott válaszát kísérleti úton rögzítjük és azt replikálni próbáljuk a sejtről készített kompartmentumos modell ugyanazon (programozott) áramimpulzusra adott szimulációs válaszával. Kezdetben az intuíció erejével kézzel állították a paramétereket. Ma is vannak erre kifejlesztett kreatív technikák [4]. A módszer azon alapszik, hogy adott paraméterbeállítással kiértékeljük a modell eredményét és összehasonlítjuk annak kísérleti adatokkal vett hasonlóságát. Ezt addig ismételgetjük, míg elfogadható hasonlóságot nem mutat a kettő. Viszont ahogy a számítógépek egyre hatékonyabbá és gyorsabbá váltak, lehetőség nyílt a fentebbi folyamat automatizálására, ahol már a modellünk adott paraméterek melletti teljesítményét, "*jóságát*" egy algoritmus értékeli ki. Minden összehasonlítási módszer a modell és kísérleti eredmény között három alapvető elemből áll: A cél adatsor (és a stimulus ami generálta), az idegsejtmodell a szabad paraméterekkel (és azok tartományával) és a paraméterteret bejáró kereső algoritmus. Az illesztési procedúra eredménye egy megoldás a keresett paraméterekre, kiegészítve az így kapott modell hibájával. Ezeknek a megvalósítására rengeteg módszer van és széles körben elterjedtek, sok cikk foglalkozik velük [3][6][7].

Ennek a megközelítésnek viszont sok hátulütője lehet, ugyanis a zaj miatt a sejtválasz ugyanarra az áramstimulusra kísérletről-kísérletre változhat. Valamint bizonyos neurális hálózatok modelljeinek a kísérleti adatokhoz legjobban illeszkedő paraméterei nem mindig tükrözik a valóságot. Ilyenek például az elektromosan csatolt neurális hálózatok [1][5], mert ez a csatoltság kihatással van a sejtet leíró passzív paraméterekre és megváltoztatja azok tényleges értékét. Ennek következtében az a megoldás, miszerint megkeressük a paramétereket melyekkel a sejtmodellünk tökéletesen visszaadja a kísérleti eredményeket, félrevezető lehet.

A fentebbi probléma orvoslására egy valószínűségi modellt hoztunk létre a Bayesiánus formalizmust használva, ami eredményül egy poszterior eloszlást társít a keresett paraméterekhez (valószínűségi változókhoz), az adott kísérleti adatok függvényében. Ezzel ellenben az optimalizációs algoritmusok csupán egyetlen értéket adnak egy hibaértékkel társítva megoldásként. Ez a módszer lehetőséget ad arra, hogy a kísérletből származó bizonytalanságot is figyelembe tudjuk venni, ami

egy kiterjedtebb, részletesebb jellemzése az egész problémakörnek. Több különböző területen már sikeresen alkalmazták ezt a megközelítést, például a szinaptikus paraméterek megbecslésére [2]. Sikeresen alkalmazták a módszert arra, hogy a kísérleti protokollt javítsák a nagyobb információtartalmú paraméterbecslés érdekében. Emellett kiderült, hogy a különböző szélességű eloszlások jellemzik a különböző szinaptikus dinamikákat, így ennek segítségével azok csoportosíthatók.

Tehát elektrofiziológiai mérések idegsejtmodellekkel való kiegészítése nem újkeletű, de statisztikai vizsgálódás a paraméter optimalizációs algoritmusokkal szemben kevésbé elterjedt. Tehát a mi általunk tárgyalt megközelítés célja nem csupán az, hogy találjunk egy olyan paraméterkombinációt a modellhez, ami legjobban illeszkedik a kísérleti adatsorra, hanem valamilyen módon jellemezzük az adott kísérleti összeállítás információtartalmát. Ez azért fontos mivel a paraméterek különböző megválasztásával azok becslése is különböző hatékonysággal történik, mert köztük bonyolult összefüggések, korrelációk lehetnek, így az eredmény pontosságának szempontjából nem mindegy milyen beállításokkal végezzük a kísérletet. Mi szeretnénk megmondani (szintetikus adatok előállításával) mielőtt az adott kísérleti protokollal elvégeznénk a mérést, hogy az mennyi információt képes szolgáltatni a keresett biofizikai paraméterekről. Ez egy nagyon hasznos, sok helyen felhasználható, általános eredmény lenne a kísérletek megtervezése szempontjából.

A munkánk során egyszerű statisztikai modellt állítunk fel, amit különböző komplexitású modellek passzív paramétereinek eloszlásának becslésére alkalmazunk. Végeredményként a paraméterekre mint valószínűségi változókra egy eloszlást fogunk kapni, ami képes jellemezni a mérés bizonytalanságát. Végül arra jutunk, hogy a módszer jól működik és kiterjeszthető a fő problémára: adott kísérleti protokoll információtartalmának előrejelzésére.

A következőkben röviden áttekintjük a NEURON idegsejt modellező programot, amit a munkánk során alkalmaztunk. Majd arról lesz szó hogyan is modellezzük az idegsejtek működését. Ezután rátérünk a konkrétumokra: fentebb leírt feladat megvalósítása, eredmények.

1.2. NEURON idegsejt szimulációs program

1.3. Egykompartmentumos modell

1.4. Térbelileg kiterjedt modellek

2. Módszerek és megvalósítás

2.1. Eloszlásbecslés Bayesiánus formalizmussal

Célunk az idegsejt modellezés eszközeivel adott mérési eredmények alapján különböző paraméterek poszterior eloszlását meghatározni a kiválasztott sejt típuson belül, mivel ez sok lényeges információt hordozhat (paraméterek várható értéke, közöttük levő korreláció, becslés információtartalma...). Erre a problémakörre jól alkalmazható a Baysiánus inferencia módszere, amit a következőkben tárgyalunk.

valószínűségi változók A modell paramétereire úgy tekintünk, mint valószínűségi változókra (ξ), melyekhez eloszlásfüggvényt szeretnénk rendelni.

poszterior eloszlás Paraméterek poszterior eloszlása szeretnénk meghatározni adott kísérleti eredmények mellett. Elsődleges szempont tehát, hogy legyenek kísérleti eredményeink (például a mi esetünkben passzív idegsejtek válasza áramimpulzus hatására). Valamint jellemezni kell valamilyen módon, hogy az adatok mennyire támasztják alá a modellünk adott paraméterek melletti helyességét. Ezen felül hasznos, ha vannak előzetes ismereteink a becslendő paraméterekről. Ezen összetevőkből egy poszterior eloszlás készíthető a következő módon:

$$P_i(\xi|D) = \frac{P_i(D|\xi)P(\xi)}{\int P_i(D|\xi)P(\xi)d\xi} \quad (2.1)$$

ahol D a kísérleti adat, i az áramimpulzusra adott választ jelöli és ξ pedig a modellparamétereinket.

- $P_i(\xi|D)$: Ez a poszterior eloszlás, a keresett paraméterek valószínűségi eloszlása a mérési adatok figyelembevétele után.
- $P_i(D|\xi)$: Ez a likelihood eloszlás, azt jellemzi mennyire valószínű ezeknek az adatoknak a mérése, ha az adott paraméterbeállítással vett modellünket vesszük igaznak. A következő pontban ezt részletesen tárgyaljuk.

- $P(\xi)$: Ez a prior eloszlás, előzetes ismereteink a paraméterekről. Úgy is fel-foghatjuk, hogy ezt az eloszlást frissítjük az új adatok függvényében, így keletkezik a poszterior eloszlás. Új méréseket végezve ez a folyamat tovább iterálható.
- $\int P_i(D|\xi)P(\xi)d\xi$: Ez csupán a normálási faktor. Annak a következménye, hogy a valószínűségi eloszlásoknak normálnak kell lenniük, így teljes tartományra vett integráljuknak egy. A normálási faktor ezzel a tulajdonsággal ruházza fel a poszterior értékünket, aminek következtében teljes értékű valószínűségi eloszlás lesz.

marginalizálás Előfordulhat, hogy néhány paraméterre nem vagyunk kíváncsiak (például csak azért vettük be a modellünkbe, hogy lássuk mennyire torzítja el a többi paraméter eloszlását). Tegyük fel, hogy ξ a cél paramétereink, de a modellt kiterjesztettük további θ változóval, aminek viszont az eloszlása nem érdekel. Továbbra is $P_i(\xi|D)$ meghatározása a feladat. A likelihood viszont ekkor ilyen formában írható fel:

$$P_i(D|\xi, \theta)$$

A "felesleges" változókat egyszerűen kiintegrálva (a priorjaival együtt) visszacapjuk a 2.1-es egyenletben szereplő likelihood formát:

$$P_i(D|\xi) = \int P_i(\xi, \theta)P(\theta)d\theta \quad (2.2)$$

Viszont ez nem feltétlen fogja ugyan azt az eredményt szolgáltatni, ugyanis a paraméterek között komplex összefüggések lehetnek.

numerikus implementálás Numerikusan nem lehetséges egzaktul folytonos függvények kezelése. Mégis diszkrét eloszlások bevezetése helyett, *kvázi-folytonosnak* tekintjük őket és alkalmazzuk rá a numerikus eljárásokat, mintha folytonosak lennének.

2.2. Maximum likelihood módszer

2.3. Zajmodellek

3. Eredmények

3.1. Fehér zaj

3.1.1. Egykompartmentumos modell egy változóval

3.1.2. Egykompartemntumos modell két változóval

3.1.3. Térbelileg kiterjedt modell két változóval

3.2. Színes zaj

3.2.1. Egykompartemntumos modell két változóval

3.2.2. Térbelileg kiterjedt modell két változóval

3.3. Valós kísérleti adatsor

4. Konklúzió

A. Függelék

A.1. Mintavételezés

A.2. Időlépések

Hivatkozások

- [1] Oren Amsalem, Werner Van Geit, Eilif Muller, Henry Markram, and Idan Segev. From neuron biophysics to orientation selectivity in electrically coupled networks of neocortical l2/3 large basket cells. *Cerebral Cortex*, page bhw166, 2016.
- [2] Rui P Costa, P Jesper Sjöström, and Mark CW Van Rossum. Probabilistic inference of short-term synaptic plasticity in neocortical microcircuits. 2013.
- [3] Shaul Druckmann, Yoav Banitt, Albert A Gidon, Felix Schürmann, Henry Markram, and Idan Segev. A novel multiple objective optimization framework for constraining conductance-based neuron models by experimental data. *Frontiers in neuroscience*, 1:1, 2007.
- [4] Hubert Eichner and Alexander Borst. Hands-on parameter search for neural simulations by a midi-controller. *PloS one*, 6(10):e27013, 2011.
- [5] Miklos Szoboszlay, Andrea Lőrincz, Frederic Lanore, Koen Vervaeke, R Angus Silver, and Zoltan Nusser. Functional properties of dendritic gap junctions in cerebellar golgi cells. *Neuron*, 90(5):1043–1056, 2016.
- [6] Werner Van Geit, Pablo Achard, and Erik De Schutter. Neurofitter: a parameter tuning package for a wide range of electrophysiological neuron models. *BMC Neuroscience*, 8(2):1, 2007.
- [7] Werner Van Geit, Erik De Schutter, and Pablo Achard. Automated neuron model optimization techniques: a review. *Biological cybernetics*, 99(4-5):241–251, 2008.